

241

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

AGRANULOCITOSE EM PACIENTE COM EPILEPSIA
MIOCLÔNICA PROGRESSIVA FAZENDO USO DE
PIRACETAN

RELATO DE UM CASO.

ÁLVARO ROGÉRIO NOVAES CARNEIRO

HENRIQUE DORNBUSCH DE CAMPOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
DISCIPLINA DE NEUROLOGIA

AGRANULOCITOSE EM PACIENTE COM EPILEPSIA MIOCLÔNICA
PROGRESSIVA FAZENDO USO DE PIRACETAM
RELATO DE UM CASO.

- AUTORES: ÁLVARO ROGÉRIO NOVAES CARNEIRO
HENRIQUE DORNBUSCH DE CAMPOS
* DOUTORANDOS 12º FASE

- ORIENTADOR: PAULO C. TREVISOL BITTENCOURT
PROF. DA DISCIPLINA DE NEUROLOGIA
UFSC

AGRADECIMENTOS

- Agradecemos ao Prof. PAULO C. TREVISOL BITTENCOURT pelo auxílio e orientação na elaboração do trabalho.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	III
RESUMO.....	V
ABSTRACT.....	VI
INTRODUÇÃO.....	7
APRESENTAÇÃO DO CASO.....	12
DISCUSSÃO.....	17
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

RESUMO

Os autores apresentam um caso de AGRANULOCITOSE em um paciente com EPILEPSIA MIOCLÔNICA Familiar que estava internado no serviço de NEUROLOGIA do HOSPITAL UNIVERSITÁRIO para teste terapêutico com Piracetam.

Os autores citam a possibilidade da AGRANULOCITOSE ter sido causada pelo uso do PIRACETAM, como também a não existência de relato semelhante na literatura.

Palavras Chave: AGRANULOCITOSE, EPILEPSIA MIOCLÔNICA FAMILIAR, PIRACETAM.

ABSTRACT

The authors report a case of agranulocytosis in a impatient with Progrssive Myoclonus Epilepsy.

The patient was in the Universitary Hospital, and she had been treatining with Piracetam.

The authors infer that the agranulocytosis had been causing by Piracetam. The physicians should be aware about the use of Piracetam and its side effects.

There is no similar case in the literature.

KEY WORDS: Agranulocitosis, Progressive Myoclonus Epilepsy. Piracetam.

INTRODUÇÃO

O presente trabalho tem como objetivo relatar um caso de Agranulocitose em um paciente com DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA MIOCLÔNICA PROGRESSIVA, no qual estava-se fazendo teste Terapêutico com PIRACETAM.

Recentes avanços no diagnóstico de classificação das crises epiléticas e síndromes epiléticas generalizadas primárias, juntamente com os avanços na terapia anti-convulsivante, levaram os pacientes com epilepsia generalizada primária a serem corretamente diagnosticados e tratados com sucesso, em contraste àqueles com crises epiléticas generalizadas secundárias, que apresentam difícil classificação e tratamento.

As crises epiléticas generalizadas secundárias acontecem aproximadamente 9% dos pacientes vistos por especialistas. O início dos sintomas ocorre tipicamente na infância, muitos tipos de crises generalizados estão frequentemente presentes, existindo evidências de dano cerebral ao exame clínico, radiológico e eletroencefalográfico. Estes tipos de epilepsias apresentam diferentes causas, indo desde fatores adquiridos, como lesão ao nascimento, até encefalites e distúrbios genéticos.

Os pacientes com encefalopatia mioclônica progressiva representam um pequeno subgrupo entre os pacientes com epilepsia generalizada secundária.

A epilepsia mioclônica progressiva é usualmente familiar; se caracteriza-se por abalos mioclônicos, crises tônico-clônicas e disfunção neurológica progressiva, particularmente ataxia e demência. O diagnóstico de epilepsia mioclônica progressiva tem sido feito por exclusão; no entanto atualmente é possível fazer diagnóstico específico na maioria dos pacientes ainda em vida, permitindo determinar o prognóstico como também fazer aconselhamento genético.

As crises mioclônicas são definidas como movimentos breves e curtos que podem ser generalizados a atingir apenas um grupo muscular. As crises não são associadas a perda de consciência e frequentemente precipitados por estímulos luminosos, estresse a movimentos.

No início da doença atriáaediagnóstica de crises mioclônicas, crises tônico-clônicas e declínio neurológico progressivo pode ser incompleta, fazendo com que o diagnóstico seja retardado. O diagnóstico torna-se aparente com o desenvolvimento de sinais neurológicos progressivos, crises intratáveis ou ambos.

O diagnóstico de encefalopatia mioclônica progressiva (EMP) é feito usualmente após um período de observação e documentação da deteriorização clínica apesar do tratamento.

A EMP é usualmente diferenciada das outras desordens pelas evidências de um desenvolvimento normal até o aparecimento da doença, com um declínio relativamente rápido após seu início.

Causas: - Doença de Unverricht-Lundborg (D.U.L.)

D.U.L. foi o primeiro tipo de EMP a ser descrito. A doença se inicia em média com a idade de 10 anos (variação 08-13 anos). Crises mioclônicas e tônico-clônicas ocorrem em todos os casos. Caracteristicamente a mioclônia severa, podendo ser precipitada por movimentos, estresse e outros estímulos. Crises mioclônicas repetitivas durante o período da manhã também é típica, frequentemente terminando em crises tônico-clônicas.

O declínio intelectual é muito gradual ocorrendo aproximadamente na queda de 10 pontos em cada década no quociente de inteligência (QI). A doença tem uma progressão variável podendo ocorrer períodos de estabilização. A sobrevida até a vida adulta é comum, sendo que alguns pacientes podem chegar até a 6ª década.

O diagnóstico é clínico, sendo os achados-chaves, o início do quadro, a severidade e continuidade da mioclonia e a não existência de demência severa ou precoce.

A D.U.L. é herdada por gene autossomo-recessivo, estudo de autópsia revelou alterações degenerativas no cérebro sem evidências de depósito de algum material. A incidência é de 1/20.000 na Finlândia sendo muito menor fora da região Báltica.

- Doença de Lafora

Doença hereditária autossoma recessiva.

Os sintomas iniciam um pouco mais tarde, tipicamente entre 11-18 anos de idade (média 14 anos), mioclônia é o dado principal, crises occipitais focais ocorrem em metade dos casos, sendo o declínio cognitivo universal. Em alguns casos o primeiro sintoma aparece como alteração de comportamento ou dificuldade na escola, podendo ser as crises infrequentes.

O diagnóstico pode ser suspeito pelo quadro clínico. O diagnóstico definitivo depende do achado de inclusões P.A.S. +, podendo estar presentes em vários tecidos como cérebro, fígado, músculos esquelético e cardíaco e pele.

A doença da Lafora apresenta um prognóstico ruim, com morte ocorrendo entre 02 e 10 anos após o início.

- Doença L ipofusinoze Ceroide Neuronal

Este grupo de doença é caracterizado pelo acúmulo de lipopigmento nos lisossomos. Existem quatro subtipos. O tipo infantil não faz parte da síndrome de EMP.

A forma infantil tardia (Doença de Jansky-Bielschowsky) é autossômica recessiva caracterizada por um início entre 2 1/2 e 4 anos com crises atônicas. Fundoscopia pode revelar diminuição das veias retinianas e degeneração macular.

Crises intratáveis, demência e espasticidade progressiva culminam com morte após 5 anos do início.

Tipo juvenil (Doença de Spillmeyer-Vogt) tem um início em 04-10 anos de idade. Deficiência visual é muitas vezes o primeiro achado. Dois ou mais anos após regressão psicomotora, crises e disartria aparecem. A fundoscopia revela atrofia óptica, degeneração muscular e diminuição de vasos retinianos sugerindo o diagnóstico. Morte ocorre aproximadamente 8 anos após o início do quadro.

O tipo adulto (Doença de Kuf) é raro sendo clinicamente mais heterogêneo e mais difícil de diagnosticar do que as outras formas. O início ocorre por volta de 30 anos de idade. É herdado autossômica recessivamente embora já foi descrita na forma dominante.

- Sialidose

A Sialidose é uma doença associada a deficiência de 2 acetilneuraminidase e em alguns fenótipos associado também a deficiência de B galactosidase é uma autossômica recessiva.

Sialidose tipo I é caracterizado por início na adolescência, com mioclonia, perda visual gradual, embora as manchas vermelho-róseas na mácula podem estar presentes alguns anos antes. Não existe demência embora um declínio no QI pode ocorrer pela deficiência visual e mioclonia.

Sialidose tipo II apresentam mioclonia, crises tônico-clônicas e manchas vermelho-róseas na mácula, aparecendo sintomatologia na 2ª a 3ª década da vida.

Sobrevida prolongada é possível em ambas as formas. O diagnóstico pode ser suspeito clinicamente. Inclusões PAS + podem ser encontrados nos linfócitos, células da medula óssea e em células de Kupffer.

- Encefalopatia Mitocondrial

Um espectro grande de desordens cerebrais vem sendo associada com disfunção mitocondrial. Os níveis séricos ou cerebrospinais de lactato podem estar elevados indicando disfunção na respiração mitocondrial, em outros pacientes foram achadas alterações em enzimas mitocondriais.

Os sintomas tipicamente iniciam na segunda década de vida, podendo ocorrer até a quarta década; ataxia e mioclonia são achados constantes, crises tônico-clônicas e demência são comuns. Também pode ocorrer estatura baixa, surdez, atrofia optica, neuropatia e hipoventilação; a severidade do quadro pode variar consideravelmente entre os familiares. O prognóstico é variável, sendo que o diagnóstico das desordens mitocondriais depende do achado de fibras "ragged-red" no músculo esquelético. (1 - 4)

LEUCOPENIA

Leucopenia é definido como a redução do número total de leucócitos no sangue, em geral menos do que quatro mil por milímetro cúbico.

Neutropenia é uma redução no número de neutrófilos circulantes, menor que dois mil por milímetro cúbico na raça branca e um mil e quinhentos por milímetro cúbico na raça negra. Raramente ocorre como manifestação precoce da doença intrínseca da medula, mas ocorre mais frequentemente secundária a estímulos exógenos: infecções, drogas, collagenoses, neutropenia familiar e agentes quimioterápicos.

Agranulocitose pode ser caracterizada por diminuição de neutrófilos abaixo de quinhentos por milímetro cúbico, prostração severa, febre alta e faringite necrótica. A medula mostra amadurecimento precoce. (13)

PIRACETAM

O piracetam é um composto nootrópico, isto é, uma substância psicoativa que tem sido usada como ativador e protetor das atividades neuronais. Tem havido relatos anedotários em que o piracetam melhora sensivelmente a memória e a resposta cognitiva; o seu mecanismo de ação é ainda pouco conhecido, mais alguns artigos sugerem que ele facilita a transmissão em sinapse colinérgica. (6 - 12)

Atualmente tem se usado o piracetam como tratamento coadjuvante da E.M.P., visto que há relatos mostrando que o piracetam aumenta o limiar das crises convulsivas em modelos animais. (5)

APRESENTAÇÃO DO CASO

- **Identificação:** M.A., 21 anos, branca feminina, brasileira, natural de Arroio Trinta, solteira, do lar, procedente de Joaçaba e várias internações anteriores.

- **Queixa principal:** Epilepsia

- **Histórico da doença atual:** A paciente relata que apresenta crises convulsivas generalizadas tônico-clônicas, há 09 anos, que dura em média 10 minutos. Apresentava tremores generalizados e não conseguia deambular; referia astenia intensa. A paciente fez uso de vários anticonvulsinantes e nos últimos 04 anos usava Depakene 500mg (ácido valproico) 2 vezes ao dia e Maliasin (Barbexaclone) 3 vezes ao dia. Chegou a emergência do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina queixando-se de crises convulsivas frequentes nos últimos meses, apesar da medicação.

- **Interrogatório sobre diversos aparelhos e sistemas**

- **Gerais:** Negava febre, calafrios, sudorese, alteração de peso, palidez, ictêria e cianose. Relatava astenia e mialgia generalizada.

- **Olhos:** Negava alteração de acuidade visual, diplopia e escotoma, e dor ocular.

- **Ouvidos:** Referia boa acuidade auditiva. Negava outras alterações.

- **Garganta:** Negava dor de garganta, disfonia e halitose. Referia a dor gengival.

- **Cabeça:** Negava cefaléia, tontura, vertigens, lipotimia e síncope. Refere convulsões.

- **Sistema circulatório e respiratório:** Não referiu alterações.

- **Aparelho digestivo:** Referiu constipação, negava regurgitação, pirose, dor abdominal, diarreia, hematêmese, enterorragia e distensão abdominal.

- **Sistema hemolinfopoiético:** Negava presença de linfonodos ou sufusões hemorrágicas.

- **Sistema uro-genital:** Apresentava leucorréia esbranquiçada e fétida e referia prurido vaginal. Referia ciclos menstruais regulares com sangramento abundante. Negava outras alterações.

- **Sistema nervoso:** Referia crises convulsivas desde 13 anos de idade.

- **Aparelho locomotor:** Relatava prejuízo na locomoção pelos tremores e astenia. Não conseguia manter-se em pé.

- **História Mórvida Pregressa:** Apresentou varicela e caxumba na infância. Negava doenças sexualmente transmissíveis, cirurgias, acidentes e traumatismos.

- **História Mórvida Familiar:** Apresenta 03 (três) irmãos com epilepsia. Nega outras doenças na família.

- **Hábitos e Condições de Vida:** Nada digno de nota.

Exame Físico

- **Geral:** Bom estado geral; facies atípica; tremores generalizados;
 ; Normalínea
 ;-Desenvolvimento normal; afebril; pele de coloração, umidade, textura, elasticidade, mobilidade, turgor e sensibilidade normais; mucosas coradas e úmidas; cabelos, pelos e unhas sem alterações; tecido celular subcutâneo presente e bem distribuído; ausência de edema e circulação colateral; ausência de gânglios palpáveis; pulsos periféricos presentes e normais; P.A.= 110/60 mm Hg; R= 20 M.V.M; P=80 B.P.M.

- **Fundoscopia:** Sem alterações.

- **Cabeça:** Nada digno de nota.

- **Pesçoço:** Ausência de gânglios palpáveis e de aumento de volume da tireóide.

- **Tórax:** Inspeção, ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações.

- **Abdome:** Plano e simétrico; ruídos hidro-aéreos presentes e normais; ausência de hérnias, cicatriz cirúrgica, distensão ou visceromegalia.

- **Membros:** Tremores generalizados; ausência de edema; pulsos periféricos presentes.

- **Sistema Nervoso:** Coluna vertebral normal; tremores generalizados; nervos periféricos normais; ausência de sinais meningo-radiculares; marcha impraticável; equilíbrio com auxílio; amplitude dos movimentos diminuída na ocorrência das crises; força e tono normais; coordenação em déficit; reflexos e sensibilidade normais; nervos cranianos sem alterações.

Exames Complementares

- Hemograma:
 - Hematócrito 37%
 - Hemoglobina 12,5 g/dl
 - Leucócitos 9.800/mm³
 - Bastonados 3%
 - Segmentados 39%
 - Linfócitos 48%
 - Monócitos 5%
 - Eosinófilos 5%
- Parcial de Urina:
 - pH = 7
 - Densidade = 1018
 - Proteínas: negativo
 - Substâncias redutoras: negativo
 - Corpos Cetônicos: negativo
 - Hemoglobina: negativo
 - Células epiteliais: 4.200 p/ml
 - Hemáceas: 1000 p/ml
 - Flora bacteriana: escassa
- Uréia = 21 mg/dl
- Creatinina = 0,84 mg/dl
- Glicose = 98 mg/dl
- Sódio = 143 mEq/l
- Potássio = 4,7 mEq/l

EVOLUÇÃO

Antes da internação foram feitas tentativas medicamentosas , que incluíam fenobarbital, clonazepam, fenitoína e ácido valpróico em mono ou politerapia, com resultados frustos.

Após a avaliação especializada foi iniciada a tentativa de controle da epilepsia com Piracetam 400 mg (Nootron) na dose de 6 gr/dia divididas em três tomadas, juntamente com clonazepam 2 mg (Rivotril) na dose de 6 mg/dia divididas em três tomadas. No terceiro dia de internação (D.I.) houve uma melhora significativa dos tremores , a tal ponto que a paciente realizou suas atividades sem auxílio, permanecendo estável até o nono D.I., quando voltou a apresentar tremores generalizados, principalmente em membros, sendo então aumentada a dose de Piracetam para 7,2 gr/dia divididas em três tomadas. Nesse período foi realizado um eletro encéfalograma que demonstrou irregularidades e desorganização do ritmo de base por vezes mesclado de ritmos rápidos com sinais raros de atividade irritativa ora num, ora noutro hemisfério cerebral, ora difuso.

A paciente apresentava leucorréia esbranquiçada e fétida , compatível com candidíase vaginal que foi tratada mediante orientação especializada.

A dose do piracetam foi sendo aumentada gradativamente até atingir 12 gr por dia no décimo sétimo D.I., alternando períodos de melhora e piora do quadro de mioclonia, quando foi decidido as sociar o ácido valpróico (Valpakine) ao tratamento na dose de 1,5 gr por dia dividido em três tomadas. Após essa associação a paciente apresentou remissão das crises mioclônicas por aproximadamente oito dias, quando foi tentada a retirada do clonazepam gradativamente, sendo suspenso no vigésimo nono D.I..

No vigésimo nono D.I. foram solicitadas rotinas para avaliação de funções renal e hepática, que se mostraram dentro dos limites da normalidade. O eletro encefalograma mostrou-se semelhante ao anterior. O hemograma revelou leucopenia com agranulocitose ,

tendo a leucometria a seguinte composição:

- Leucócitos: 3300/mm³
 - Segmentados 396/mm³
 - Linfócitos 2805/mm³
 - Monócitos 66/mm³
 - Eosinófilos 33/mm³

No trígésimo primeiro D.I. a paciente voltou a apresentar abalos mioclônicos e foi reintroduzido o clonazepam na dose de 2mg a noite, tendo novamente melhora do quadro.

Após a instalação da leucopenia foram solicitados hemogramas de controle a cada dois dias , que aina mostraram essa alteração até o quadragésimo D.I., porém sem agranulocitose. O piracetam foi retirado no trigésimo quinto D.I. sob a suspeita de ter sido o causador da alteração hematológica.

No quadragésimo D.I. a paciente a presentou febrícula e hiperemia de orofaringe, que foi tratado com sulfametoxazol-trimetoprim (Bactrim) por três dias .

A paciente teve alta hospitalar com melhora do quadro de mioclonia com a medicação que ela já fazia uso. O hemograma no dia da alta mostrou a seguinte composição:

- Leucócitos: 7200/mm³
 - Bastonados 144/mm³
 - Segmentados 3456/mm³
 - Linfócitos 2880/mm³
 - Monócitos 432/mm³
 - Eosinófilos 288/mm³

DISCUSSÃO

A E.M.P. apresenta várias causas e várias formas clínicas(1).

O quadro clínico relatado se enquadra muito provavelmente em um caso de doença de Unverricht-Lundborg (D.U.L) mesmo não tendo sido feita uma abordagem diagnóstica de E.M.P.; visto que a apresentação do quadro, o seu início, sinais e sintomas se assemelham a D.U.L.. (1,2,4)

Berkovic e cols citam como sendo a D.U.L. a mais frequente e mais facilmente diagnosticada das E.M.P.. A paciente iniciou o quadro de epilepsia mioclônica com crises freqüentes aos 13 anos de idade, não apresentando quadro demencial significativo; vale ressaltar que a paciente tem 03 irmãos com quadro semelhante.

Atualmente o piracetam tem sido usado como uma nova droga antiepilética. (5) O seu uso apresenta um importante crescimento nos últimos tempos no tratamento das mioclonias independente de sua origem.

O piracetam foi usado devido a paciente mostrar-se refratária ao uso do ácido valpróico e clonazepam, drogas de escolha no tratamento das E.M.P. (1, 2 , 4)

Nessa paciente foi feito um teste terapêutico com piracetam em doses progressivamente maiores até se alcançar dosagem eficaz para o controle das crises mioclônicas. A paciente apresentou uma melhora significativa das crises mioclônicas, sem efeitos colaterais no início do tratamento, apresentando agranulocitose após vinte e nove dias de uso do piracetam.

A agranulocitose sendo uma patologia de alta gravidade e podendo ser causada por uma série de fatores, o seu reconhecimento e avaliação diagnóstica é de importância relevante para a sobrevivência do paciente (13).

Morgenstern e cols citam o piracetam como sendo uma droga que atua no aumento do limiar das crises epiléticas. Por ser um agente nootrópico (psico-ativo) muito se tem relatado sobre seus efeitos na melhora da resposta cognitiva e memória (6,8,10).

Pode-se sugerir que no caso relatado a agranulocitose tenha sido causada por droga, já que a paciente não apresentava patologia associada que pudesse estar relacionada com o quadro de leucopenia, ou até mesmo agranulocitose. A certeza de que o piracetam seria o causador deste distúrbio hematológico, só se poderia ter reintrodozindo a droga, o que seria anti-ético. Vale a pena ressaltar que a paciente apresentou uma melhora significativa nos valores leucométricos após a retirada do piracetam.

A literatura cita que não existe terapêutica específica para a E.M.P. (1).

Finalmente gostaríamos de enfatizar as seguintes observações:

1 - Os autores sugerem que provavelmente a agranulocitose tenha sido causada pelo uso do piracetam, visto que as drogas usadas no tratamento já eram de uso freqüente no decorrer da evolução clínica da doença.

2 - Sendo o piracetam uma droga de uso crescente no tratamento de mioclonias de distintas etiologias estudos criteriosos devem ser realizados para avaliação adequada dos seus possíveis efeitos colaterais.

3 - Visto ser este um relato pioneiro, recomenda-se vigilância sobre novas publicações envolvendo piracetam X para efeitos hematológicos.

4 - Sugere-se avaliação hematológica periódica naqueles pacientes em uso desta droga independentemente da dose diária, uma vez que não pudemos determinar se a agranulocitose foi efeito idiossincrásico ou dose dependente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berkovic S.F, Et al, Progressive Myoclonus Epilepsies: Specific Causes and Diagnosis. N Engl J med 1986; 315, 296-305.
2. Gastaut H, Zifkin BG. classification of the epilepsies. J clin Neurophysiol 1985, 2:313-26.
3. Livanainen M, Himberg J.G. Valproate and clonazepam in the treatment of severe progressive myoclonus epilepsy. Arch Neurol 1982; 39:236-8.
4. Havenko A., Toivakka E Myoclonus epilepsy (Unverricht-Lundborg) in Finland. Acta Neurol Scand 1961; 37:282-96.
5. Morgenstern E., Stattmann A; Voigt JP. Influence of Piracetam on anticonvulsant effects of antiepileptic drugs in mice. Acta Nerv Super 32 (1): 35-6, 1990 MAR.
6. Barnas C; Miller C; Ehrmann H; et al. High versus low-dose Piracetam in alcohol organic mental disorder, a placebo Controlled study. Psychopharmacology 100 (3): 361-5, 1990
7. Marovi C.A.; et Al The effect of Piracetam on the Somatosensory evoked cortical potentials in the Course of both Carotid arteries obstruction Neurology 39 (2): 91-7; 1990.
8. Geber Y; et Al. The effect of Piracetam on the recurrent inhibition of motor Neurons; Neurology 39 (3): 163-8, 1990.
9. Georgiew W; Et al. Interactions of angiotensin II With piracetam in Exploratory and convulsive-Seizure threshold Acta Physiol Pharmacol Bulg 15 (1):70-5, 1989.
10. Jaiswal Ak Et al. Effect of Piracetam a neurotrophic agent, on discrimination learning deficits induced by Parental undernutrition and environmental impoverishment in Young Rats. Indian J Exp Biol 27 (3):269-73, 1989 MAR.
11. Oliveira R.S; Contribuição ao Estudo da terapêutica do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. Avaliação da associação entre Sulocidil e Piracetam Rev. Bras. Med. 38/39 (12/1): 745-8, 1981/82.

12. Ganan M.M; et al. Ensaio Clínico Duplo - Cego de Piracetam + dldroergocristina Versus Placebo no tratamento labirintopatias AWHO 4 (3) 175-7, 1985
13. Cecil. Textbook of Medicine. Saunders 18ª Edição Vol 1 . 961-966

TCC
UFSC
CM
0241

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0241

Autor: Carneiro, Álvaro R

Título: Agranulocitose em pacientes com



972815466

Ac. 253428

Ex.1 UFSC BSCCSM